FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

ANNÉE 1937 N° 39

Thèse présentée pour le Doctorat en médecine

PAR

GÉRARD UNGERER

né à Strasbourg (Bas-Rhin), le 12 Novembre 1910

Contribution au Traitement des Affections Staphylococciques

par

L'Anatoxine Spécifique de Ramon

Président : PROF. STOLTZ

IMPRIMERIE MUH - LE ROUX
45, Rue du Fossé-des-Treize, Strasbourg
1937

FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

ANNÉE 1937 N° 38

Thèse présentée pour le Doctorat en médecine

PAR

GÉRARD UNGERER

né à Strasbourg (Bas-Rhin), le 12 Novembre 1910

Contribution au Traitement des Affections Staphylococciques

par

L'Anatoxine Spécifique de Ramon

Président : PROF. STOLTZ

IMPRIMERIE MUH - LE ROUX
45, Rue du Fossé-des-Treize, Strasbourg
1937

FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

Doyen	MM. FORSTER ✲ ✪ I.
Assesseur	SCHAEFFER ✲ ✪ I.

Professeurs :

Embryologie	MM. ANCEL ✲ ✪ I.
Anatomie	FORSTER ✲ ✪ I.
Histologie	BOUIN O. ✲ ✪ I.
Physiologie	SCHAEFFER ✲ ✪ I.
Physique biologique	VLES ✲ ✪ I.
Chimie biologique	NICLOUX O. ✲ ✪ I.
Anatomie pathologique	MASSON ✲ ✪ I.
Pharmacologie, Médecine expérimentale	SCHWARTZ ✪ I.
Hygiène, Bactériologie	OBERLING ✲ ✪ A.
Médecine légale	N. . . . .
Clinique médicale	MERKLEN ✲ ✪ I. AMBARD ✲ ✪ I.
Clinique chirurgicale	LERICHE O. ✲ ✪ I. STOLZ ✲ ✪ I.
Clinique ophtalmologique	REDSLOB ✲ ✪ I.
Clinique dermatologique	PAUTRIER O. ✲ ✪ I.
Clinique psychiatrique	PFERSDORFF ✲ ✪ I.
Clinique neurologique	BARRE ✲ ✪ I.
Clinique gynécologique et accouchements	REEB ✪ I.
Clinique infantile	ROHMER ✲ ✪ I.
Clinique oto-rhino-laryngologique . .	CANUYT ✲ ✪ I.
Hydrologie thérapeutique et Climatologie	N. . . .

Professeurs sans chaire :

MM. ARON Max ✲ ✪ I. — M. GÉRY ✪ I.
BELLOCQ ✪ I.

Chargés de cours et Agrégés :

MM. BENOIT ✪ A.	MM. KREIS ✪ A.
FONTAINE ✪ A.	LE GUYON
GELMA ✲ ✪ I.	REISS
GUNSETT O. ✲ ✪ I.	SIMONIN ✲ ✪ A.
HANNS O. ✲ ✪ I.	THIVOLLE ✪ A.
HUMBERT ✲ ✪ A.	VAUCHER ✲ ✪ I.
KAYSER ✪ A.	WAITZ
KELLER ✪ I.	WEISS A. ✲ ✪ A.
	WOLF ✪ A.

Agrégé libre : M. SIMON ✲ ✪ A.

Directeur de la Clinique dentaire : M. ROMEY O. ✲ ✪ A.

Chargé d'un cours complémentaire :

MM. MEYER M. ✪ A. — RŒDERER ✪ I.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Serment d'Hippocrate.

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Etre suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

A MA MÈRE ET A MA GRAND'MÈRE

En témoignage de ma profonde affection et de ma reconnaissance infinie. Elles n'ont pas ménagé leurs peines et n'ont hésité devant aucun sacrifice. Qu'elles veuillent trouver ici, avec l'assurance de ma gratitude, le sincère témoignage de mon affection.

A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS

A NOTRE MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR STOLZ

Professeur de Clinique Chirurgicale à la Faculté de Médecine de Strasbourg

Il nous a fait le très grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse dont il nous a inspiré le sujet. Il ne nous a ménagé ni son temps, ni sa peine. Nous ne saurions assez le remercier des possibilités qu'il nous a offertes, et de la bienveillance qu'il nous a toujours témoignée, ainsi que durant l'année que nous avons passée dans sa clinique.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre profonde reconnaissance et de notre respect.

A MONSIEUR LE DOCTEUR HOLZMANN

Inspecteur Général des Services d'Hygiène d'Alsace et de Lorraine.

Il s'est toujours intéressé à nos études, nous avons toujours trouvé en lui un conseiller bienveillant et un cordial appui.

Qu'il veuille bien recevoir ici l'expression de notre profonde gratitude.

A MONSIEUR LE DOCTEUR GUNSETT

Chargé de Cours à la Faculté de Médecine de Strasbourg

Directeur du Centre Anti-Cancéreux de Strasbourg

Qui durant l'année que nous avons passée dans son service, nous a toujours témoigné un intérêt bienveillant.

Hommages respectueux.

A MON MAITRE LE DOCTEUR P. RAUL

Chirurgien-Chef de l'Hôpital Civil de Thionville

Nous voudrions qu'il trouve ici l'expression de notre respectueuse gratitude pour la grande part qu'il a prise dans notre formation médicale. C'est lui qui nous a révélé et donné cette discipline clinique dont nous avons su reconnaître les grandes qualités, et à laquelle nous resterons toujours fidèle.

A MES MAITRES DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

INTRODUCTION

Depuis fort longtemps des essais de thérapeutique générale contre les affections staphylococciques ont été entrepris et leurs modalités ont été très diverses. On a tenté la chimiothérapie, des traitements biologiques, la pyrothérapie, la vaccinothérapie, la rœntgenthérapie. Aucune ne s'est montrée régulièrement efficace. Tous ont à leur actif des succès, à moins que ce ne soient des coïncidences, car pour la furonculose par exemple, la crise finit presque toujours par guérir.

CHAPITRE I.

DIFFÉRENTS TRAITEMENTS

Nous n'insisterons pas ici sur les thérapeutiques externes. Elles ont été également infiniment diverses, et font toutes merveille entre les mains de leurs partisans. En fait, ce sont les méthodes générales qui tiennent actuellement la première place, et certaines ont une valeur indiscutable. Nous en donnerons un bref aperçu tout en nous rendant compte que nous sommes loin d'être complet.

Au milieu du siècle dernier, un médecin anglais préconise déjà la levure de bière fraîche, et Brocq écrit plus tard ceci : « Si nous ne nous guidions que d'après les faits que nous avons pu surveiller avec soin, nous serions tentés de dire que la levure de bière fraîche est pour la furonculose un spécifique au même titre que le mercure pour la syphilis et la quinine pour l'impaludisme. »

L'enthousiasme se calma rapidement et on chercha ailleurs. La chimiothérapie connut sa vogue : injections intraveineuses de sulfate de Cu ammoniacal, ou d'oxyde d'étain et étain métallique, le stanoxyl injectable ou l'étain colloïdal (stanion), le glycocollate de Cu à 1,80 % d'après Y. Bruneau, qui est un sel de Cu moins irritable pour les veines que le sulfate; administration *per os* d'acide phosphorique, des sulfureux: monosulfure de Na, sulfure de Ca, sulfure de lithium, hyposulfite de soude. Ces substances en raison de leur action anti-infectieuse, se sont d'ailleurs montrées souvent fort utiles.

L'extrait mou de bardane stabilisé a aussi dans la furonculose et l'anthrax, mais non dans la folliculite, une heureuse action abortive.

La pyrothérapie a recours à l'autohémo- et l'autosérothérapie qui trouverait selon certains auteurs, sa meilleure indication dans la furonculose, et à l'abcès de fixation, d'après la technique de Fauchier, dans les formes septicémiques.

On a aussi injecté de l'insuline, même en l'absence de toute hyperglycémie, et institué des régimes hypoglycosés, végétariens,

dont l'utilité comme adjuvant dans certains cas est certaine. Et les eaux thermales sulfureuses et arsenicales (Saint-Christau, Cauterets, Luchon, Uriage), se sont fait une réputation méritée.

La protéinothérapie par injections de lait, les injections intraveineuses de lantol, d'électrargol ou de colorants comme le violet de gentiane, le mercurochrome, la gonacrine, la trypaflavine ont eu d'ardents défenseurs.

Nous en arrivons enfin à la bactériothérapie des affections à staphylocoques. C'est en 1903 que Wright proposa la vaccination au moyen de corps bactériens tués. Wright se servait de cultures en bouillon, vieilles de plusieurs jours, puis stérilisées.

Actuellement on préfère les cultures sur gélose, dont on prélève les colonies, au bout de 24 heures, on les dilue dans de l'eau physiologique, et on chauffe à 56°. Nicolle et Blaizot utilisent un vaccin glucosé, Ranque et Lenez un vaccin iodé, Mauté un vaccin à la soude. On se sert soit de stockvaccin, soit d'autovaccin. Le stockvaccin se compose de races de staphylocoques et de pyocoques divers. Il est polyvalent. L'autovaccin est préparé à partir du pus du malade même auquel il est destiné. Delbet a proposé d'utiliser un mélange de cultures en bouillon vieilles de 8 jours de staphylocoques, de streptocoques et baciles pyocyaniques (Propidon). Ces vaccins sont d'un maniement délicat, car ils agissent surtout par le mécanisme du choc. De nombreux succès ont été obtenus autant dans les formes localisées, que dans les formes septicémiques, mais de nombreux échecs également. Aussi est-ce dans la vaccination locale, d'après les idées de Besredka, qu'on a plus souvent recours dans les dernières années quand il s'agit d'infections locales. Ainsi obtient-on une immunité locale par application de cultures stérilisées sur la peau rasée en 24 heures. En appliquant au niveau des lésions à staphylocoques, furoncles, acné, anthrax, phlegmon, des compresses imbibées de cultures âgées de 8 jours et filtrées, on arrive souvent à faire disparaître assez rapidement les phénomènes inflammatoires. Il existe dans le commerce un grand nombre de pommades « vaccinantes » inspirées de ce phénomène. (Stalysine, Propidex, Inosepta, Microvax, Métavaccin, etc. . . .)

Le traitement des affections à staphylocoques a bénéficié également de l'emploi du bactériophage de d'Hérelle, en injections hypodermiques ou *per os*. D'après Bruynoghe et Maisin il y aurait 75 % de guérisons. Mais d'autres en condamnent énergiquement le principe.

Nous en arrivons enfin à la sérothérapie, laquelle, malgré de nombreuses tentatives, n'avait jusqu'à présent donné aucun résultat pratique. Devant cette multitude de traitements différents on avait tenté de conclure que par ce fait même aucun n'a dû se montrer réellement efficace, et il n'est donc pas étonnant que l'anatoxine staphylococcique ait été bien accueillie, précédée surtout par la réputation justement acquise par ses devancières, l'anatoxine diphtérique et antitétanique.

CHAPITRE II.

LES ANATOXINES DE RAMON

1° *La découverte des anatoxines.*

Ce fut dans les dernières décades du siècle dernier que les recherches bactériologiques révélèrent la présence de substances toxiques dans les filtrats de bouillons de cultures microbiennes. On trouva que dans certaines conditions l'injection de ces toxines à des animaux d'expériences conférait à leur sérum des propriétés antitoxiques.

Les antitoxines ainsi formées étaient d'autant plus abondantes que la quantité de toxine introduite dans l'organisme de l'animal était plus considérable. Mais par la suite de la grande nocivité des toxines, celles-ci ne pouvaient être introduites qu'en fort petites quantités, et en progression relativement lente, de sorte que la production d'antitoxines en plus grande quantité s'en trouvait très gênée. On a aussitôt cherché à atténuer la toxicité de ces substances pour en permettre un maniement moins dangereux pour les animaux producteurs d'antitoxine. Dans ce but, on a eu recours à des agents physiques et chimiques : radiations lumineuses, chaleur, oxygène, acides, hypochlorites, solutions iodées, etc. . . .

Fraenkel en 1890 immunisa les chevaux avec une toxine chauffée à 65°—70°. Behring, puis Roux et Martin atténuèrent la toxine diphtérique avec de l'iode trichloruré et la solution de Lugol. Anderson en 1907 mit en évidence la destruction des toxines diphtériques et Lœwenstein en 1909 celle des toxines tétaniques, après 19 heures de contact avec du formol de 3 à 5 %.

Mais on se rendit vite compte que non seulement le pouvoir toxique était atténué sous l'influence de ces agents physiques et chimiques, mais encore leur pouvoir immunisant, et pour cette raison ces essais restèrent sans grande valeur pratique pour la production d'antitoxines destinées à des usages thérapeutiques.

Ce fut le grand mérite de Ramon d'avoir trouvé en 1923 un procédé qui permettait d'abolir les propriétés toxiques des filtrats de culture, sans nuire en rien à leurs qualités antigéniques.

En additionnant à une toxine diphtérique très active de l'aldéhyde formique dans les proportions de 4 cmc. par litre, et en soumettant ce mélange à une chaleur de 38° pendant un mois, il put constater qu'il s'était formé un corps véritablement nouveau, qui avait perdu toute la nocivité de la toxine dont il dérive, mais qui en avait conservé toutes les propriétés immunisantes, et qui d'autre part, avait acquis la stabilité dans le temps.

Il l'appela anatoxine.

Par la suite, il réussit avec d'autres substances toxiques d'autres anatoxines, comme l'ana-abrine et l'antitoxine du venin de cobra. Puis Weinberg, Goy et A. R. Prévot ont préparé une anatoxine botulinique et de la gangrène gazeuse, Zœller une anatoxine streptococcique, Lesbre et Verdeau, et J. Dumas et Saïd Bilal, une anatoxine dysentérique, R. Legroux une anamorve, et Descombey l'anatoxine tétanique.

Par le fait de leur manque de toute toxicité, et la conservation de leurs propriétés immunisantes, ces anatoxines se révélèrent non seulement très efficaces dans l'immunisation d'animaux en vue de préparations de sérum thérapeutique, mais elles se montrèrent aussi éminemment appropriées à une immunisation active de l'homme même.

C'est ainsi que l'anatoxine diphtérique et dans une moindre mesure l'anatoxine tétanique, sont entrées dans l'usage courant.

Ramon complète sa découverte par l'élaboration d'une méthode relativement simple lui permettant de titrer le pouvoir antigénique de ses anatoxines.

Il utilisa dans ce procédé le phénomène de la floculation. Cela nous mènerait au delà du sujet de ce travail si nous voulions exposer les détails de cette méthode. Qu'il suffise de dire qu'elle a permis de donner aux recherches sur les anatoxines une précision presque mathématique.

2° *La toxine staphylococcique.*

Arloing en 1891, puis Rodet et Courmont en 1892, furent parmi les premiers à montrer dans les cultures à staphylocoques un poison caractérisé par plusieurs actions biologiques différentes.

J. Denys et H. Van de Velve ont mis en évidence son pouvoir hémolytique.

En 1914, Nicolle et Césari lui ont distingué trois propriétés : un pouvoir hémolytique, un pouvoir nécrosant et un pouvoir létal, opinion confirmée plus tard par Nélis, qui dit :

« C'est un poison qui attaque, non seulement le globule rouge, la cellule épidermique, la cellule nerveuse et la fibre cardiaque, mais qui est capable de déterminer des troubles divers, selon que tel ou tel organe est plus particulièrement atteint par lui. »

3° *L'anatoxine staphylococcique.*

Depuis la connaissance de l'existence d'une toxine staphylococcique, de nombreux essais avaient été faits, par des bactériologistes et des cliniciens dans le but d'isoler et de préparer une antitoxine correspondante. Toutes ces recherches ne donnèrent que des résultats peu encourageants. Et lorsqu'après la découverte si heureuse de l'anatoxine diphtérique par Ramon, les chercheurs s'essayèrent sur le staphylocoque, ils n'obtinrent longtemps pas les résultats espérés, parce qu'on n'arrivait pas à produire des toxines suffisamment virulentes.

C'est avec les travaux de Walbaum en 1922, Parker en 1927, J. Parker et Gross en 1929, de Gengou en 1930, de Gunther en 1931, et surtout avec ceux de Burnet de Melbourne et de ses collaborateurs en 1929, que l'immunité antistaphylococcique entre dans une phase nouvelle. Burnet montra que des cultures de staphylocoques sur une gélose semi-liquide, composées de bouillon et de gélose, et dans une atmosphère riche en acide carbonique, on pouvait obtenir une toxine staphylococcique très active. En partant de cette toxine, il obtint chez le lapin une antitoxine spécifique, et constata qu'un mélange de toxine staphylococcique et d'antitoxine staphylococcique donne une réaction de floculation comme c'est le cas dans des mélanges de toxine diphtérique et de sérum antidiphtérique.

C'est avec les toxines virulentes ainsi obtenues que Ramon, Nélis et leurs collaborateurs réussirent à produire une anastaphylotoxine très active. Ils ont exposé leurs procédés dans une publication parue dans la Presse Médicale du 17 juillet 1935 : ils font agir le formol (4 cmc. par litre de bouillon) sur le bouillon staphylococcique pendant 15 jours à 39°. Ce bouillon renferme alors l'anatoxine.

Cette anatoxine avait perdu complètement les propriétés principales de la toxine. Elle n'était ni hémolytique, ni nécrosante pour les tissus, ni nocive d'aucune autre façon.

Par contre, des essais faits *in vivo* sur le cheval, montrèrent qu'elle conférait à cet animal un degré d'immunité bien supérieur à celui produit par les autres antigènes staphylococciques connus.

4° *L'immunité conférée par l'anatoxine.*

Des différentes sortes d'immunité, la naturelle, la passive et l'active, il n'y a que cette dernière dont il peut s'agir dans l'action de l'anatoxine.

G. Ramon et ses élèves attribuent le rôle principal de l'anatoxine non pas à une stimulation directe des fonctions de défense de l'organisme, mais exclusivement à la production de l'antitoxine spécifique. Cette opinion fut confirmée par les expériences de H. Bonnet, Thieffry et Montefiore, qui démontrèrent que le sérum de sujets atteints d'affections staphylococciques dévie le complément en présence de toxine spécifique, alors qu'il ne le dévie guère en présence du microbe. Ils ont conclu que c'est bien la toxine le véritable élément « pathogène et antigène essentiel ».

D'autre part, G. Ramon, R. Richou et Djourichitch ont pu démontrer dans une série d'expériences faites sur des lapins traités avec de l'anatoxine, « que grâce à l'immunité antitoxique qui leur est conférée par l'anatoxine staphylococcique, les lapins offrent une résistance plus ou moins complète à l'infection par staphylocoques virulents, laquelle entraîne rapidement la mort des lapins neufs, et s'oppose au développement de l'infection staphylococcique que l'on essaie de provoquer localement sous la peau. »

Dans le traitement des infections staphylococciques c'est donc contre la toxine qu'il faut lutter, et l'antitoxine spécifique nous en fournit le moyen. Celle-ci, une fois apparue dans la circulation,

protège les tissus contre l'action nécrosante de la toxine qu'elle neutralise, modifie le terrain qui devient défavorable au développement du staphylocoque, et rend par là même la tâche phagocytaire plus efficace. Le taux d'antitoxine spécifique nécessaire est naturellement très variable, et le facteur individuel d'importance, et tel organisme élaborera plus facilement et plus rapidement, et en quantité plus ou moins grande le contre-poison, que tel autre.

Les cas d'insuccès de l'anatoxithérapie, que nous discuterons dans un autre chapitre, tiennent généralement à des particularités pathologiques et individuelles. D'autre part, il est évident que le taux d'antitoxine nécessaire pour neutraliser une affection cutanée légère et superficielle, sera moindre que le taux nécessaire pour combattre une ostéomyélite grave.

Comme E. Roux l'a dit pour l'anatoxine diphtérique, l'anatoxine staphylococcique ne peut que limiter les dégâts d'une infection, mais non les réparer, elle peut cependant favoriser l'intervention de facteurs non spécifiques, tels la phagocytose, mais capables de contribuer à cette réparation.

Certains auteurs cependant, n'ont pas reconnu le rôle de l'antitoxine spécifique comme agent primordial dans les guérisons obtenues par l'anatoxithérapie. Forssmann par exemple, ne croit pas à sa spécifité, et pense qu'un anticorps de « nature indéterminée » entre en jeu.

Pour Tzank et Nélis, et Bruynoghe, l'anatoxine agirait par ses protéines non spécifiques, comme « agent protéinothérapique ». Quoi qu'il en soit, on doit dire que ces hypothèses n'ont pas été prouvées par leurs auteurs.

Par contre, Ramon et ses collaborateurs ont pu montrer par des dosages d'antitoxine dans le sang des malades avant et après le traitement à l'anatoxine combien le taux d'antitoxine avait augmenté après le traitement. Ils utilisèrent pour ces dosages la méthode de floculation déjà mentionnée, que l'on peut remplacer par une méthode hémolytique plus simple dans son exécution. Cela nous mènerait trop loin d'en exposer ici le principe et les détails.

Ramon et ses élèves ont consigné les résultats de ces dosages dans deux tableaux publiés en 1936 et 1937, qui se rapportent à 72 cas différents.

Pour plus de clarté, nous reproduisons les 12 premiers cas du dernier tableau.

On y reconnaît que les sérums des furonculeux et autres infectés possèdent presque tous un pouvoir antitoxique, mais il est faible. Au cours de l'anastaphylothérapie, ce pouvoir double, triple et augmente même davantage.

N°	Nature de la maladie	Taux d'antitoxine avant traitement	Quantité d'anatoxine purifiée reçue en cmc.	Taux d'antitoxine après traitement	Résultats cliniques
1	Furonculose	1,5	3,75	6	Guérison
2	»	1	4,50	17,5	»
3	»	0,75	3,75	8,5	»
4	»	1,5	3,75	+100	»
5	»	0,75	3,75	15	»
6	»	0,75	3,75	8,5	»
7	Furonc. + Anthrax	0,35	3,75	6	»
8	Furonculose	0,75	3,75	8,5	»
9	Anthrax	0,75	3,75	8,5	»
10	Idrosadénite	0,75	7	1,5	Récidive
11	Furonculose	0,35	3,75	12,5	Guérison
12	»	0,35	3,75	4	»
13	etc.... etc.....				

CHAPITRE III.

RÉACTIONS LOCALES ET GÉNÉRALES

Il serait surprenant si parmi les sujets atteints d'affections staphylococciques, il ne s'en trouvait pas un certain nombre qui sont en état d'allergie vis-à-vis des substances issues du staphylocoque. En effet, on peut observer chez certains d'entre eux après l'injection d'anastaphylotoxine, des réactions locales ou générales. Mais la plupart de ces réactions sont insignifiantes. Exceptionnellement seulement, elles peuvent acquérir une certaine gravité.

Localement la douleur de l'injection est négligeable. Le plus souvent la peau garde son aspect normal. Dans quelques cas apparaît le lendemain une plaque rouge, érythémateuse, qui peut atteindre la surface d'une paume de main, et qui s'efface ordinairement en 24 heures. Une légère adénopathie transitoire peut l'accompagner. Cette réaction est due en partie à ce que le bouillon anatoxique n'est pas isotonique, et en partie à des « réponses » spécifiques d'un organisme sensibilisé.

Les réactions focales, souvent nulles, se traduisent parfois par une légère congestion passagère et une douleur accrue des tissus malades. Mais elles marquent alors le début de la guérison et une évolution accélérée des lésions.

Ainsi dans les cas que nous avons observés, les furoncles en formation régressèrent très vite, et ne laissèrent après quelques jours qu'une petite plaque de tissus indurés. Ceux qui avaient déjà fait une nécrose éliminèrent le bourbillon bien plus rapidement que de coutume.

Chez les anthrax en formation, il y eut également une régression rapide, avec élimination des tissus nécrotiques peu étendue. Dans les cas plus avancés, il se produisit souvent une liquéfaction

rapide des tissus nécrotiques avec formation d'un abcès flasque, qui fut vidé par une ou deux petites incisions sur la partie la plus déclive.

Dans un cas d'ostéomyélite aiguë, les symptômes généraux. fièvre, douleurs, disparurent assez vite après les deux premières doses d'anatoxine. Il se forma une petite collection qui fut évacuée par une incision qui se referma après deux semaines sans fistule.

Les réactions générales sont des plus variables. Dans la plupart des cas, elles sont absentes ou insignifiantes. Dans d'autres cas, on peut enregistrer par contre des ascensions thermiques considérables, pouvant dépasser 39° durant 24 heures, courbature, sensations de malaises, des arthralgies même, mais ordinairement sans lendemain.

Les réactions générales cutanées (urticaire, purpura), ainsi que l'asthme et l'albuminurie, si souvent observées au cours de la maladie sérique, n'ont pas encore été signalées avec l'anatoxine.

On a pourtant publié des accidents sérieux : Duvoir signale un cas de mort par collapsus cardiaque d'une femme de 51 ans, 48 heures après une seule injection de ½ cmc. d'anatoxine pour une idrosadénite discrète.

Gaté rapporte un cas intéressant : chez un malade atteint de folliculite, furoncles et abcès à staphylocoques, apparurent des accidents impressionnants après une première et unique injection de ½ cmc. d'anatoxine, réactions locale et focale importantes sous forme de cellulite inflammatoire, et surtout une réaction générale sévère avec température élevée pendant six jours, asthénie, tachycardie et extrasystole.

Touraine a observé un cas d'anémie pernicieuse aplastique après vaccination à l'anatoxine staphylococcique. Chaque injection du produit a été suivie de malaises de plus en plus accentués. Le chiffre des hématies tomba à 1.360.000 en six jours, celui des leucocytes à 3.200. Le malade fut sauvé par des transfusions répétées et la méthode de Whipple.

Mais ce sont là des cas absolument exceptionnels et isolés, et Ramon et ses collaborateurs affirment avoir effectué depuis les débuts de leurs essais thérapeutiques, plus de 8.000 injections [1]) sans que, à aucun moment, les réactions observées aient paru offrir un caractère de réelle gravité.

---

[1]) Presse Médicale juin 1937.

Ils rapportent les cas suivants : 3 enfants ont eu des vomissements et de la diarrhée, un asthmatique a signalé une lassitude prolongée après le traitement, une infirmière présenta une poussée rhumatismale, quelques heures après l'injection.

Ces réactions locales ou générales que l'on peut observer sont sans nul doute dues à l'état d'allergie spécifique dans lequel se trouvent les malades infectés par le staphylocoque. Tout sujet atteint depuis quelques temps déjà de furonculose, d'ostéomyélite, etc. . ., est plus ou moins sensible au staphylocoque, et est exposé de ce fait à réagir plus ou moins violemment. Ainsi il n'y a pas lieu d'incriminer la toxicité du produit, mais l'intolérance, l'hypersensibilité naturelle (mais exceptionnelle) de certains malades.

Peut-on éviter ces réactions ? Nous discuterons cette question dans le chapitre destiné à la technique du traitement.

CHAPITRE IV.

TECHNIQUE

La technique préconisée par ses promoteurs a quelque peu varié depuis les débuts de l'anatoxithérapie des affections staphylococciques. Les premiers essais ont été communiqués par Nélis en juillet 1935. Il procèdait de la façon suivante :

première injection de 0 cmc. 2 d'anatoxine ; deuxième injection de 0 cmc. 3 d'anatoxine (première semaine) ;

troisième injection de 0 cmc. 4 d'anatoxine ; quatrième injection de 0 cmc. 6 d'anatoxine (deuxième semaine) ;

cinquième injection de 0 cmc. 8 d'anatoxine ; sixième injection de 1 cmc. d'anatoxine (troisième semaine) ;

septième injection de 1 cmc., etc. . ., si c'est nécessaire, comme dans certains cas de furonculose tenace.

Eventuellement faire une ou deux injections de rappel 6 mois ou un an après le traitement.

En dernier lieu, Ramon et ses collaborateurs recommandaient une posologie un peu modifiée :

première injection :	¼ cmc. d'anatoxine,
deuxième injection :	½ cmc. d'anatoxine,
troisième injection :	1 cmc. d'anatoxine,
quatrième injection :	2 cmc. d'anatoxine.

Chez les enfants de moins de 5 ans, la moitié de la dose.

Ils conseillent de pratiquer les injections à une semaine d'intervalle. Elles seront pratiquées de préférence dans la fosse sus-épineuse ou au niveau des dernières côtes dans le tissu cellulaire sous-cutané.

En parlant des réactions locales et générales observées après les injections d'anatoxine, nous avons déjà mentionné certains

phénomènes allergiques qui parfois, quoique rarement, s'étaient manifestés d'une façon assez désagréable pour les malades. C'étaient surtout des malaises généraux, des courbatures, des arthralgies, des températures élevées, et même des collapsus cardiaques.

Pour diminuer la fréquence et l'importance de ces réactions, G. Ramon, A. Bocage, A. Boivin, P. Mercier, R. Richou et M. Defrance, se sont attachés à purifier l'anatoxine staphylococcique au moyen d'acide trichloracétique, et de la débarrasser de ses substances azotées. En même temps, ils réussirent à en conserver la ou les substances actives. Leurs essais en clinique avec l'anatoxine purifiée et concentrée, ont commencé en octobre 1936, et les résultats en ont été excellents.

D'autre part, il y aurait lieu d'après Ramon de prendre des précautions particulières chez les personnes qui montraient d'autres signes de réactions allergiques, les asthmatiques, les sujets atteints de néphrite, d'insuffisance hépatique, d'une lésion organique du cœur, enfin les malades souffrant depuis longtemps d'une affection staphylococcique, et de ce fait sensibilisés envers les staphylocoques.

Chez tous ces individus, Ramon conseille de faire une injection d'épreuve d'un dixième de cmc. S'il y a réaction, il faudra continuer prudemment en progressant par petites doses.

G. Ramon et Chr. Zœller ont même conseillé de faire dans ces cas des installations intra-nasales, pour atteindre la tolérance envers l'anatoxine.

Tzank, qui a beaucoup étudié les réactions à l'anastaphylotoxine, conseille de tâter la sensibilité du sujet par des intradermo-réactions faites avec quelques gouttes d'anatoxine préalablement diluée.

Il a remarqué que ces intradermo-réactions avaient été fortes chez les sujets qui ont mal toléré l'anatoxine, et inversement qu'elles sont nulles chez les sujets qui la toléreront bien.

D'une manière générale, sans vouloir nier certains inconvénients de la méthode, nous pensons qu'en prenant quelques précautions, l'anatoxithérapie jouit d'une grande innocuité, et s'il subsiste toujours la possibilité de rencontrer des réactions de nature allergique, nous dirons toutefois avec Ramon :

« On ne doit pas sacrifier l'efficacité d'un vaccin à son innocuité absolue, non plus qu'à des facilités d'emploi. »

CHAPITRE V.

RÉSULTATS PUBLIÉS AILLEURS

Dès les premières publications de Ramon et de ses collaborateurs, de nombreux auteurs essayèrent à leur tour l'anatoxine staphylococcique, et à l'heure actuelle, nombreuses sont les communications de leurs résultats. Elles s'adressent aux affections staphylococciques les plus diverses.

Nous nous permettons d'en rassembler en un tableau un certain nombre, dont une partie ont été communiqués par l'intermédiaire de Ramon.

Médecin traitant	Nombre des cas	Caractères de l'affection	Résultats cliniques et observations
Dr Louet (de Beauvais)	2	furonculose datant de 1 an	guérison depuis 2 mois
	1	sycosis de la barbe et des sourcils	guérison
	1	furonculose datant de 6 mois	dernier furoncle du poignet affaissé spontanément entre 1re et 2e injection
Dr Weyl (de St-Germain-en-Laye)	1	acné datant de 6 ans traitée sans succès par vaccinothérapie	plus de poussées, persistance des nodules séborrhéiques sous-cutanées
	1	acné chéloïdienne de la nuque	disparition des poussées pendant 2 mois réapparition, puis disparition de la folliculite
	1	acné du visage	plus d'acné depuis 3 mois
	1	furonculose rebelle	plus de furoncles depuis 2 mois
	1	furonculose déjà traitée par autohémothérapie et cuprothérapie	guérison depuis 6 mois
	1	furonculose déjà traitée par autohémothérapie et vaccinothérapie	guérison depuis 2 mois

Médecin traitant	Nombre des cas	Caractères de l'affection	Résultats cliniques et observations
Dr Blamoutier (de Paris)	2	furonculose datant de 30 mois	guérison
	1	panaris du pouce, puis phlegmon de la main droite	action favorable sur la suppuration, cicatrisation rapide
	1	furonculose récidivante avec anthrax de la cuisse	effet favorable dès la 1re injection
	1	idrosadénite récidivante et volumineuse de l'aisselle, traitée sans succès avec radio- et vaccinothérapie	amélioration rapide, fistule tarie en moins de 15 jours
	1	furonculose	amélioration très nette
Dr Mornet (de Blois)	1	furonculose	échec
	1	furonculose + dermite microbienne. Fissure rétro-auriculaire ancienne	guérison des furoncles et de la dermite, persistance de la fissure
	1	orgelets	pas de récidive depuis 6 semaines
	1	furonculose rebelle	guérison
	1	furonculose du conduit auditif externe	guérison
	1	idrosadénite et dermite de l'aisselle	guérison
Dr Marx (de Paris)	1	abcès tubéreux de l'aisselle droite datant de 1 mois ½	guérison
	1	gros kyste sébacé de la nuque infecté et ouvert	guérison
	1	furonculose du nez	guérison
	1	furoncles fesse gauche et cuisse droite	amélioration locale nette après 1re injection, petit furoncle nouveau de la fesse
	1	furonculose	régression complète
	1	abcès récidivants de l'aisselle, datant de 3 mois	amélioration marquée après la 2e injection
	1	furoncle de la fesse gauche	guérison
	1	abcès tubéreux et récidivant de l'aisselle + orgelets	disparition des orgelets, abcès tubéreux arrêté dans son évolution
	1	ostéomyélite de guerre avec petits phénomènes septicémiques	disparition des phénomènes septicémiques, cicatrisation rapide
	1	ostéomyélite chronique du fémur droit, dont le début remonte à 20 ans	cicatrisation très rapide de la plaie osseuse aussi bien que de celle des parties molles
	1	folliculite du menton et du dos	pas d'amélioration

Médecin traitant	Nombre des cas	Caractères de l'affection	Résultats cliniques et observations
Prof. Lemaître (de Paris)	1	phlegmon ligneux du cou	guérison très rapide
Dr Wallich (de Paris)	1	furoncle du nez avec début d'oedème à la paupière droite	guérison rapide, puis après la 3e injection, petit furoncle à la main nécessitant une 4e injection
	1	ecthyma staphylococcique rebelle aux traitements externes	guérison dès la 2e injection
	1	volumineux abcès staphylococcique + lymphangite de l'avant-bras	cicatrisation en 8 jours, quelques furoncles de la nuque disparaissent après la 3e injection
	1	furonculose chronique	2 mois après la 3e injection récidive nécessitant une 4e injection
	1	furoncles de l'avant-bras + dermite staphylococcique	amélioration après la 1re injection, guérison après la 3e injection
	1	folliculite staphylococcique du nez, datant de 10 ans	atténuation après la 1re injection, disparition après la 2e injection
	1	furonculose chronique	guérison
	1	acné chronique	amélioration par 2 injections
	1	furonculose chronique	transformé par 3 injections d'anatoxine
	1	furonculose ancienne très rebelle, eczéma staphylococcique de l'oreille	guérison
Dr Buckel (de Genève)	1	furonculose généralisée avec furoncles torpides	guérison complète dès la 3e injection
	2	furonculose récidivante datant de 2 ans	guérison, sans récidive
	1	furonculose génitale, datant de 4 mois, traitée sans succès	guérison rapide après la 2e injection, petit furoncle apparaît après la 3e injection, amélioration rapide, sans récidive depuis 4 semaines
	2	furonculose	résultats favorables
Dr S. Moulier	23	abcès du sein	20 guérisons 1 échec 2 abcès à streptocoques n'ont été nullement influencés

Médecin traitant	Nombre des cas	Caractères de l'affection	Résultats cliniques et observations
Rabut	2	pyodermite chronique	assèchement et cicatrisation totale des lésions
E. Chabrol	1	anthrax de l'épaule, avec céphalée, vomissements sciatique double et action méningée	guérison
Gaté,	7	furonculose	guérison rapide
Guilleret et	2	idrosadénite et sycosis	guérison lente
Chaniol (de Lyon)	4	acné pustuleuse	amélioration appréciable
A. Tzank, H. P. Klotz et Al. Negreanu	57	affections cutanées diverses	18 guérisons 36 favorablement influencés 3 non influencés
	1	zona	disparition des douleurs, mais sans influence sur les lésions cutanées
Clément Simon	3	furonculose	guérison
	1	anthrax	guérison
	1	acné	échec
Geoffroy de Saint-Hilaire	1	idrosadénite de l'aisselle avec lymphangite	guérison rapide
Bergeret	1	phlegmon de la main	guérison rapide
J. Caroli et A. Bons	1	staphylococcémie	influence très favorable. hémoculture négative en quelques jours
P. H. Pagniez, A. Plichet et Ch. Rendu	1	staphylococcémie grave avec suppurations multiples : phlébite, abcès cutanés, idrosadénite	guérison après onze injections
Merklen, Maitz et R. Pernot	1	septicémie à staphylocoques après panaris	anatoxine + transfusions, début de guérison après 15 jours
R. Debré, P. P. Lévy, L. Chalard et H. Bonnet	1	staphylococcémie grave avec foyers multiples	guérison

Médecin traitant	Nombre des cas	Caractères de l'affection	Résultats cliniques et observations
Lucioni et J. Blanchard	1	staphylococémie après furoncle de l'avant-bras	début de guérison après 15 jours
Soupault et Bernardini	1	staphylococcémie	guérison
Miraillié	1	stapyhlococcémie avec localisations osseuses et articulaires	influence heureuse
Sassier	1	ostéomyélite mandibulaire grave	guérison en 12 jours, échec du propidon
A. Bloch, L. Laroque et Chr. Grupper	1	ostéomyélite maxillaire supérieure enfant de 7 mois	guérison rapide
Salmon	1	ostéomyélite du péroné	guérison
Gosset	1	ostéomyélite chronique datant de 30 ans	bons résultats, anatoxine + mercurochrome
Sauvé Leveuf J. Magendie et J. Villars Ombrédanne		ostéomyélites	échecs
Ombrédanne	1	ostéite à foyers multiples	guérison, anatoxine + sérum antistaphylococcique
Noël et Pascal	1	ostéomyélite	guérison, anatoxine + héliothérapie
Gernès et Minne (de Lille)	1	suppuration pleurale, datant de 6 mois	guérison

Médecin traitant	Nombre des cas	Caractères de l'affection	Résultats cliniques et observations
G. Ramon, (1)	77	furonculoses accidentelles	77 guérisons
	99	furonculoses chroniques	97 guérisons
			2 échecs et récidives
A. Bocage, A. Boivin, P. Mercier, R. Richou et M. Defrance	4	onyxis	3 guérisons
			1 échec
	8	idrosadénite	7 guérisons
			1 échec
	1	sycosis	1 guérison
	22	acné	1 guérison
			14 améliorations nettes
			7 échecs et récidives

(1) Derniers résultats publiés.

Dans ce tableau nous avons réuni toutes les observations publiées en France, que nous avons recueillies jusqu'au mois de juin 1937. En l'examinant on a pu rendre compte que le pourcentage de guérisons est très élevé dans l'ensemble. Ainsi, après avoir éliminé les cas douteux, soit que la nature staphylococcique était insuffisamment prouvée, soit que les cas avaient été traités simultanément par d'autres méthodes, nous envisageons 375 cas soumis à l'action de l'anatoxine staphylococcique. 352 fois il y a eu guérison ou amélioration nette, donc 92 % de succès.

Nous réunissons ci-dessous les proportions de succès et d'échecs dans les différentes affections staphylococciques.

Nom	Nombre de cas	Succès	Échecs
Furonculose	255	249	6
Idrosadénite	15	13	2
Acné	29	21	8
Abcès du sein	21	20	1
Ostéomyélite	9	5	4
Staphylococcémie	6	6	0
Onyxis	4	3	1
Sycosis	3	2	1

On a vu qu'il a été également signalé de bons résultats dans deux cas d'orgelets, deux cas de pyodermite chronique, deux cas d'anthrax, un cas de panaris avec phlegmon de la main, un phlegmon ligneux du cou, un kyste sébacé infecté, un cas d'ecthyma et un cas de suppuration pleurale ancienne.

Il ressort par ailleurs que c'est la furonculose qui est la mieux influencée, avec 98 % de guérisons.

Les staphylococcémies, ainsi que les autres affections à staphylocoques, paraissent en général, elles aussi, très sensibles à cette thérapeutique, bien que peut-être dans une moindre mesure.

Dans l'ostéomyélite, la méthode donne des résultats inconstants, et l'interprétation clinique de ses effets est délicate.

Malheureusement le nombre des observations est encore insuffisant, et nous voudrions nous garder de conclure trop hâtivement. Nous y reviendrons d'ailleurs à propos de nos observations personnelles, pour discuter ces résultats et pour tenter d'élucider certains insuccès.

Aux colonies, où les manifestations staphylococciques sont particulièrement sévères, Riou et Bigot, au Tonkin, ont traité 126 malades par l'anastaphylotoxine. Leurs résultats ont été très brillants, notamment dans deux cas intéressants, où l'un était porteur de 376 et l'autre de 283 furoncles. Ils ont traité avec succès des cas de sycosis, un cas d'adénophlegmon avec lymphangite, trois cas de dermo-épidermite, une myosite. L'acné et l'idrosadénite leur ont donné des résultats moins nets.

D'autre part, M. Coulon, au Congo Belge, rapporte 15 cas de furonculose chez des indigènes et des Européens, traités et suivis de guérison.

A l'étranger, Nélis et Van Mechelen publient leurs résultats sur 65 cas de furonculose :

57 guérisons,
6 améliorations,
3 échecs.

Klepetar, en Tchécoslovaquie, et Camineti, en Italie, signalent les excellents résultats qu'ils ont obtenus par l'anastaphylotoxithérapie appliquée à des cas de furonculose.

En Angleterre, utilisant le toxoïd de « Welcome Laboratories », à côté de succès indiscutables, plusieurs auteurs ont déclaré leurs résultats décevants, et ont abandonné la méthode.

De même en Amérique, sauf Dolman et Kitching au Canada, il ressort des statistiques que les résultats sont souvent médiocres, sinon entièrement négatifs, au point qu'on serait en droit de se demander si l'anatoxine a été correctement appliquée.

Comment expliquer de telles divergences d'opinions ? Alors qu'en France, en Belgique et aux colonies, les praticiens sont unanimes « à reconnaître la grande efficacité de la nouvelle thérapeutique, et sa supériorité généralement affirmée sur les anciens procédés » (sauf peut-être pour l'acné, dont Clément Simon pense qu'elle n'est qu'accessoirement une maladie microbienne, et qu'elle pose à notre sagacité des problèmes plus complexes), en Angleterre et en Amérique les résultats ont été « désappointants ». Il ressort d'un récent mémoire de Bushman que ces insuccès ont en général pour causes l'insuffisance des doses d'une part, et l'emploi d'antigènes non titrés d'autre part.

Le résultat des dosages après traitement montre des taux d'antitoxine souvent trois à quatre fois supérieurs chez nous à ceux enregistrés par Bushman. L'immunité acquise par leurs produits est donc trop faible. Et tous les auteurs qui ont suivi systématiquement les méthodes de Ramon n'ont eu qu'à s'en féliciter, et ont pu attester la haute valeur de cette nouvelle thérapeutique.

CHAPITRE VI.

RÉSULTATS PERSONNELS

BONS RÉSULTATS (tableau I)

N°	Nature de l'affection	Quantité d'anatoxine reçue (en cmc.)	Examens de laboratoire	Résultats cliniques et observations
1	anthrax de la nuque	5,5	glycémie : 1,49‰	excellents résultats
2	anthrax de la nuque, périphlébite de la jambe droite	3,5	glycémie : 1,33‰	guérison et suppuration abondante
3	anthrax de la fesse, furonculose	5 5	glycémie : 4,1‰	anatoxine + insuline, résorption rapide, guérison
4	anthrax du dos	0,5	urines : s. p.	guérison très rapide
5	anthrax de la fesse	1,5	glycémie : 1,51‰	amélioration rapide, guérison
6	anthrax de la face	0 5	urines : s. p.	guérison très rapide
7	anthrax de la nuque	3,5	glycémie : 1,57‰	guérison rapide
8	anthrax de la jambe	3,5	glycémie : 1,81‰	guérison. Un mois après récidive facilement jugulée par 3 nouvelles injections. Rubiazol
9	anthrax de la nuque	1,5	urines : s. p.	guérison rapide
10	anthrax de la nuque	1,5	urines : s. p.	guérison
11	anthrax de la nuque	2,5	glycémie : 1,57‰	anatoxine + insuline, guérison
12	anthrax de la nuque	1,5	urines : s. p.	guérison très rapide
13	gros anthrax de la nuque	3,5	glycémie : 3,52‰	l'élimination des bourbillons entraîne une perte de substance importante: greffes de Tiersch + insuline
14	anthrax de la nuque	3 5	glycémie : 1,12‰	guérison rapide
15	anthrax de la nuque	3 5	glycémie : 1,67‰	anatoxine + insuline, guérison
16	anthrax de la région sacrée	0,5	urines : s. p.	petite incision évacutrice, guérison rapide
17	anthrax de la région temporale	0,5	urines : s. p.	guérison très rapide

N	Nature de l'affection	Quantité d'anatoxine reçue (en cmc.)	Examens de laboratoire	Résultats cliniques et observations
18	anthrax de la nuque	0,25	urines : s. p.	guérison très rapide
19	anthrax de la nuque	1,5	urines : s. p.	guérison très rapide
20	anthrax de la nuque	2,5	urines : s. p.	incision évacuatrice + Rubiazol, guérison
21	anthrax de la nuque	1,5	glycémie : 2,41‰	incision évacuatrice + insuline, guérison
22	anthrax du dos	1,5	glycémie : 1,0‰	guérison
23	anthrax de la région scapulaire	5,25	glycémie : 1,73‰	anatoxine + insuline, guérison
24	anthrax de la région lombaire	1,5	glycémie : 0.97‰	guérison très rapide
25	furoncle de la lèvre supérieure	1,5	glycémie : 1.0‰	guérison rapide
26	furoncle de la lèvre	0 5	urines : s. p.	guérison rapide + Rubiazol
27	furonculose, mauvais état général	0,5	urines : s. p.	guérison
28	furonculose	1,7	urines : s. p.	guérison rapide + Rubiazol
29	furoncle de la lèvre supérieure	0,5	urines : s. p.	guérison très rapide + Rubiazol
30	furoncle de l'avant-bras	0,5	urines : s. p.	forte réaction générale, guérison rapide + Rubiazol
31	furoncle du menton	0 5	urines : s. p.	guérison rapide
32	furoncle de la lèvre supérieure	1,5	urines : s. p.	guérison rapide + Rubiazol
33	furonculose	1,5	urines : s. p.	guérison, forte réaction générale à la deuxième injection
34	furoncle de la face	1,5	glycémie : 1,02‰	guérison rapide
35	furoncle de la lèvre supérieure	1 5	glycémie : 1,27‰	guérison
36	furoncle de la nuque	3,5	urines : s. p.	guérison
37	idrosadénite	1,5	urines : s. p.	guérison rapide après incision
38	adénite aiguë de l'aisselle	1,5	urines : s. p.	régression progressive et guérison + Rubiazol

ÉCHECS ET RÉSULTATS DOUTEUX (tableau II)

N°	Nature de l'affection	Quantité d'anatoxine reçue (en cmc	Examens de laboratoire	Résultats cliniques et observations
1	anthrax de la nuque	0,5	urines : s. p.	incision nécessaire au bout d'une semaine
2	anthrax de la nuque, cas avancé	3,5	glycémie : 2.5‰	après deux injections de 0,5 et de 1cmc. + insuline, peu de résultat. Incision le 7e jour
3	très grand anthrax du dos	3,2	glycémie : 1,77‰	allure septicémique, abcès métastatique, incisions, décès
4	anthrax de la nuque	11,5	glycémie : 2.11‰	après deux injections de 0.5 et de 1cmc. d'anatoxine + insuline, l'incision large a été nécessaire
5	anthrax de la nuque	1,5	urines : s. p.	l'incision a été nécessaire. Le malade fait à la seconde injection une forte réaction générale avec 39° de température
6	anthrax de la nuque	3,25	glycémie : 1,01‰	l'incision s'impose après deux injections. La culture du pus montre qu'il s'agit de staphylocoques dorés hémolytiques
7	anthrax de la nuque	5	glycémie : 2,36‰	anatoxine + insuline, incision nécessaire, guérison lente
8	anthrax de la nuque	6	glycémie : 3,05‰	après deux injections, deux grandes incisions deviennent nécessaires (puis greffes de Tiersch)
9	furoncle du front avec lymphangite suppurée et eudème de la face	0,75	urines : s. p.	incisions, guérison
10	furoncle de la lèvre supérieure	3,5	urines : s. p.	résultat douteux, guérison lente, forte réaction générale à chaque injection
11	idrosadénite	3,5	glycémie : 3.65‰	incision de 2 abcès + insuline, guérison très lente
12	idrosadénite suivie de phlegmon de l'aisselle droite	3,5	urines : s. p.	malgré 3 injections de 0,5, de 1 et de 2 cmc. d'anatoxine, l'inflammation augmente et l'incision s'impose. La culture du pus montre qu'il s'agit de stophylocoques dorés

CHAPITRE VII.

CONSIDÉRATIONS SUR LES RÉSULTATS

Comme il ressort des deux tableaux ci-dessus, sur 50 cas traités, nous avons enregistré 12 échecs ou résultats peu probants. Sur 32 cas d'anthrax, nous avons eu 24 fois d'excellents résultats. Mais 8 fois nous avons cru devoir pratiquer l'intervention chirurgicale, soit que l'inflammation augmentait malgré l'anatoxine, ou que la douleur était trop vive pour le malade, nous avons incisé après 3 ou 4 jours, si une amélioration tardait à se manifester. De ces 8 cas d'échec, nous devons cependant dire que 7 ont guéri relativement vite après l'intervention, de sorte qu'ils laissèrent quand même l'impression d'une action favorable de l'anatoxine. 6 évoluèrent sur terrain diabétique. Mais il ne semble pas qu'une hyperglycémie ait une influence, soit défavorable, soit favorable, sur l'anatoxithérapie. Ainsi nombre de cas que nous avons classés parmi nos succès, avaient une glycémie élevée.

Sur 14 cas de furonculose, deux fois la guérison fut lente, et l'influence de l'anatoxine douteuse.

Quatre cas d'idrosadénite nous donnèrent deux succès et deux échecs.

Parmi nos malades, nous relèverons un cas de récidive fort intéressant à plusieurs points de vue. Il s'agit de l'observation n° 3 dans le tableau I, et n° 4 dans le tableau II. C'est une même malade : admise en novembre 1935 pour anthrax de la fesse, grand comme une paume de main, et furonculose de l'abdomen. Antécédents diabétiques : glycémie 4,1 %. Avec traitement combiné d'anatoxine et d'insuline, en peu de jours l'inflitration profonde et la rougeur rétrocèdent sans aucune suppuration, les furoncles se ramollissent, puis se résorbent. Environ un an plus

tard, la malade revient pour un anthrax de la nuque, glycémie 2, 11 $^0/_{00}$. Nous reprenons immédiatement le traitement anatoxine-+ insuline, qui nous avait donné un si rapide succès. Mais loin de s'améliorer, l'anthrax gagna en étendue, et après avoir temporisé pendant dix jours sans succès, nous nous sommes vus forcés d'intervenir par un large débridement. La malade avait reçu au moment de l'intervention déjà trois injections, de 0,5, de 1 et de 2 cmc. d'anatoxine. En continuant encore le traitement spécifique, la guérison se fit peu à peu, bien que très lentement. Ainsi chez une même malade, et apparemment dans les mêmes conditions, à un an d'intervalle, nous avons pu enregistrer à la fois un succès remarquable et un échec complet.

En même temps, ce cas pose la question de la durée de l'immunisation par l'anastaphylotoxine, question qui de notre connaissance n'a pas encore été examinée ou discutée. Elle offre pourtant un grand et réel intérêt. On pourrait par exemple se demander s'il ne serait pas indiqué d'entretenir l'immunité staphylococcique par des injections préventives périodiquement répétées, chez des diabétiques qui ont déjà subi une atteinte staphylococcique, et qui sont notoirement disposés à des récidives.

Nous voudrions encore attirer l'attention sur un point qui nous paraît essentiel, et qui pourrait expliquer un bon nombre d'échecs : c'est l'examen bactériologique du pus ou des tissus infectés. S. Moulier a publié 23 cas d'abcès du sein traités par l'anatoxine staphylococcique, 21 ont tiré un bénéfice évident de la méthode. La culture du pus des deux cas d'échecs a montré que le streptocoque était en cause.

On conçoit aisément que l'anastaphylotoxine ne saurait agir que sur les affections à staphylocoques, et qu'en présence de tout autre microbe, elle reste absolument inefficace.

Avant d'incriminer d'échec un traitement à l'anatoxine, il nous semble indispensable, d'avoir pratiqué avec succès la recherche bactériologique du staphylocoque.

Si nous envisageons maintenant d'une manière générale les résultats d'ensemble, tout en tenant compte qu'on publie en général plus facilement les succès que les échecs, il nous semble que l'anatoxine staphylococcique de Ramon est réellement un enrichissement de très grande valeur de nos ressources thérapeutiques dans la lutte contre le staphylocoque, et nous conclurons avec Tzank : « que jusqu'ici aucun traitement, aucune vaccinothérapie, n'ont

donné des résultats aussi favorables et aussi réguliers que l'usage de l'anatoxine. »

En raison des résultats immunisants incontestables de l'anatoxine staphylococcique, on pouvait se demander si son emploi préventif ne donnerait pas également des résultats dans des cas exposés à l'infection staphylococcique. En effet, depuis près d'un an, on l'emploie aussi à titre préventif à la clinique chirurgicale B. Toutes les plaies accidentelles de quelque importance, toutes les plaies de la rue, les sections tendineuses, les brûlures du 2e et 3e degré, toutes les fractures ouvertes, ont reçu, en même temps que du sérum antitétanique, une ou deux doses d'anatoxine de Ramon. Celle-ci a été également administrée préventivement avant toute intervention en terrain non aseptique, et où la présence de staphylocoques était probable. Il est naturellement malaisé de se prononcer déjà maintenant sur la valeur de cette manière de faire, alors qu'il ne s'agit encore que d'infections latentes.

Pour juger de l'efficacité de ces traitements préventifs, il faut évidemment un recul d'une série d'années, et d'un très grand nombre d'observations. Ce n'est que l'avenir qui dira le dernier mot dans cette question.

CONCLUSION

1° Le traitement par l'anatoxine staphylococcique de Ramon s'est avéré efficace dans un pourcentage élevé des infections staphylococciques.

Ses résultats dépassent tous ceux obtenus par les thérapeutiques jusqu'à présent employées.

2° Son action est plus régulière dans les cas d'infection localisée (furoncles, anthrax, paronychies, etc...) que dans les infections généralisées (septicémies, pyémies), quoique dans ces dernières aussi, des guérisons remarquables ont été observées.

3° L'action de l'anatoxine paraît être rigoureusement spécifique. Les infections non staphylococciques ne semblent en tirer aucun bénéfice.

4° En raison des excellents résultats obtenus par l'emploi préventif des anatoxines diphtériques et tétaniques, la vaccination préventive à l'anastaphylotoxine est à recommander dans tous les cas exposés à une infection staphylococcique.

Strasbourg, le 6 novembre 1937.

Le Doyen :
André FORSTER.

Le Président de Thèse :
STOLZ.

Vu et permis d'imprimer.

Strasbourg, le 8 novembre 1937.

Le Recteur de l'Académie,

Président du Conseil de l'Université :

J. DRESCH.

BIBLIOGRAPHIE

BEZANÇON F. et PHILIBERT A. : In Pathologie médicale tome I. Infections à staphylocoques.

GENGOU O. : Contribution à l'étude des antigènes et des anticorps staphylococciques. Annales de l'Institut Pasteur. Février 1932.

MOULIER S. : Traitement des abcès du sein par l'anatoxine staphylococcique de Ramon. Thèse de Paris, 1937.

NÉLIS P. : Contribution à l'étude de la toxine staphylococcique. Annales de l'Institut Pasteur. Juin 1934.

NÉLIS P. : Vaccinothérapie par l'anastaphylotoxine. Presse Médicale. 17 juillet 1935.

NÉLIS P. et PICARD : Contribution à l'étude de la toxine staphylococcique. C. R. S. B. 1933.

RAMON G. : Les anatoxines. Paris Médical. Décembre 1924.

RAMON G. : Introduction scientifique à l'étude des anatoxines. Journal médical français. Octobre 1934.

RAMON G., BOCAGE A., RICHOU R. et MERCIER P. : L'anatoxie staphylococcique et son emploi dans le traitement spécifique de certaines affections dues au staphylocoque. Presse Médicale. 1er juillet 1935.

RAMON G., BOCAGE A., RICHOU R. et MERCIER P. : id. Nouveaux résultats. Presse Médicale. 1er février 1936.

RAMON G., BOCAGE A., RICHOU R. et MERCIER P. : Sur l'immunité antistaphylococcique provoquée par l'antitoxine spécifique. Presse Médicale. 19 février 1936.

RAMON G., BOCAGE A., BOIVIN A., MERCIER P., RICHOU R. et DEFRANCE M. : L'anatoxithérapie spécifique des affections staphylococciques. Presse Médicale. 16—23 juin 1937.

SIMON C. : Premières impressions sur le traitement de la furonculose par l'anatoxine staphylococcique. Le Bulletin Médical. 28 mars 1936.

SIMON C. et HUET L. : Staphylococcie cutanée. Le Monde Médical. 1er—15 mars 1937.

SOUPAULT R., LÉVY-BRUHL et MOULIER S. : A propos du traitement des abcès du sein par l'anatoxine staphylococcique. Paris Médical. 21 août 1937.

TRAVASSOS : Pouvoir antigène et propriétés de l'anatoxine staphylococcique. C. R. S. B. 1934.